

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/097591 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 381/00,
A61P 9/06, 9/10, A61K 31/155

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04669

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Mai 2003 (05.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 22 192.8 18. Mai 2002 (18.05.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29,
65474 Bischofsheim (DE).

(74) Anwalt: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark
Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

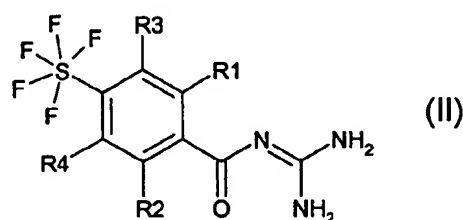
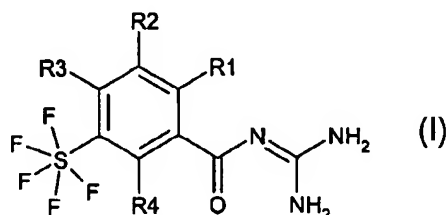
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PENTAFLUORSULFANYL-BENZOYLGUANIDINE, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND ITS
UTILIZATION AS MEDICAMENT OR DIAGNOSTIC AGENT AND MEDICAMENT CONTAINING SAME

(54) Bezeichnung: PENTAFLUORSULFANYL-BENZOYLGUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERTELLUNG, IHRE
VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(57) Abstract: The invention relates to pentafluorosulfonyl-benzoylguanidines of formula (I) and (II), wherein R1 to R4 have the meaning mentioned in the claims. Said pentafluorosulfonyl-benzoylguanidines are suitable as antiarrhythmic medicaments with cardioprotective components for the prophylaxis or treatment of infarction and for the treatment of angina pectoris. They also preventively inhibit pathophysiological processes during the occurrence of ischaemically induced injuries, more particularly the triggering of ischaemically induced cardiac arrhythmia.

(57) Zusammenfassung: Pentafluorsulfonyl-benzoylguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament 5 Pentafluorsulfonyl-benzoylguanidine der Formula (I) and (II) worin R1 bis R4 die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind als 10 antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris geeignet. Sie inhibieren auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien.

WO 03/097591 A1



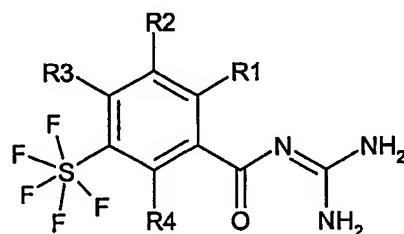
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

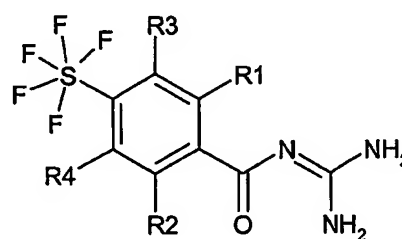
Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

5

Die Erfindung betrifft Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidine der Formel I und II



I



II

worin bedeuten

- 10 R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR₁₀R₁₁, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ oder -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;
 R₁₀ und R₁₁
 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 15 Atomen oder -CH₂-CF₃;
 m Null, 1 oder 2
 n, o, p, q, r und s
 unabhängig voneinander Null oder 1;
 R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-(CF₂)_l-CF₃, Alkyl mit
 20 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
 in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt
 sein können;
 h Null, 1 oder 2;
 z Null oder 1;
 25 k Null, 1, 2, 3 oder 4;
 l Null oder 1;

oder

R2 $-(CH_2)_t$ -Phenyl oder -O-Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Resten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,

5 $-O_u-(CH_2)_v-CF_3$, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen und $-SO_2CH_3$;

t Null, 1, 2, 3 oder 4;

u Null oder 1;

v Null, 1, 2 oder 3;

10 oder

R2 $-(CH_2)_w$ -Heteroaryl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Resten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,

15 $-O_x-(CH_2)_y-CF_3$, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und Alkyl mit 1,
2, 3 oder 4 C-Atomen, $-SO_2CH_3$;

w Null, 1, 2, 3 oder 4;

x Null oder 1;

y Null, 1, 2 oder 3;

R3 und R4

20 unabhängig voneinander Wasserstoff oder F;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und II, in denen bedeuten:

25 R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen, F, Cl, NR₁₀R₁₁, $-O-CH_2-CF_3$ oder $SO_m(CH_2)_r-CF_3$;

R₁₀ und R₁₁

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen oder $-CH_2-CF_3$;

m Null, 1 oder 2;

30 r Null oder 1;

R2 Wasserstoff, F, Cl, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{SO}_h)_z(\text{CH}_2)_k\text{CF}_3$, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,
in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt
sein können;

5 h Null, 1 oder 2;
 z Null oder 1;
 k Null, 1, 2, 3 oder 4;

oder

R2 Phenyl oder -O-Phenyl,
10 das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}_u(\text{CH}_2)_v\text{CF}_3$,
 Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 u Null oder 1;
 v Null, 1, 2 oder 3;

15 oder

R2 Heteroaryl,
 das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}_x(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$,
 Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
20 x Null oder 1;
 y Null, 1, 2 oder 3;

R3 und R4

 unabhängig voneinander Wasserstoff oder F;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und II, in denen bedeuten:

R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Ethoxy, F, Cl,
NR10R11, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ oder $-\text{SO}_m(\text{CH}_2)_r\text{CF}_3$;

R10 und R11

30 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

m Null, 1 oder 2;

r Null oder 1;

R2 Wasserstoff, F, Cl, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{SO}_h)_z(\text{CH}_2)_k\text{CF}_3$, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

5 in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt sein können;

h Null oder 2;

z Null oder 1;

k Null oder 1;

10 oder

R2 Phenyl oder -O-Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_v\text{CF}_3$, Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

15 v Null, 1, 2 oder 3;

oder

R2 Heteroaryl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$, Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

20

y Null, 1, 2 oder 3;

R3 und R4

Wasserstoff;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25

Speziell bevorzugt ist es, wenn in den Verbindungen der Formel I und/oder II R1 für Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F oder Cl steht. Speziell bevorzugt ist es auch, wenn in den Verbindungen der Formel I und/oder II R2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl oder -O-Phenyl, das unsubstituierte oder wie

30 angegeben substituiert ist, steht.

Enthalten die Substituenten R1 bis R4 ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

5

Die vorliegende Erfindung umfasst alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I und II.

- Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie
- 10 Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl), tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl), n-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl, Neopentyl und Hexyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.
- 15 In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4 oder 5, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluorethyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.
- 20 Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl Cycloheptyl oder Cyclooctyl. In Cycloalkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, oder 4 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.
- 25 Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. Dies gilt ebenso für substituierte Phenylreste in Gruppen wie zum Beispiel Phenylalkyl oder Phenyloxy. In monosubstituierten
- 30 Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach

substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden.

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen ein oder mehrere
5 Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2 oder 3 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Heteroarylreste können
10 unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Dies gilt ebenso für die Heteroarylreste wie zum Beispiel im Rest Heteroarylalkyl. Heteroaryl bedeutet zum Beispiel Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl,
15 Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyl und Cinnolinyll.

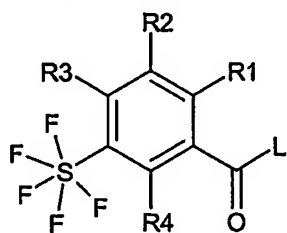
Als Heteroarylreste gelten insbesondere 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl,
20 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
25 Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also zum Beispiel 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

30

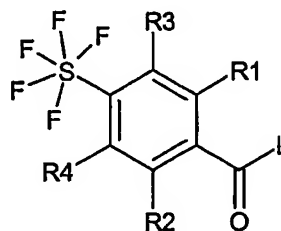
Besonders bevorzugt sind die Heteroaromaten 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-,

3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Pyrazinyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl und 3- oder 4-Pyridazinyl.

- Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I und II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III oder IV



III



IV

worin R1 bis R4 die angegebene Bedeutung besitzen und L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umgesetzt.

10

- Die aktivierten Säurederivate der Formel III und IV, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden (Formel III, IV; L = Cl), die man ihrerseits wiederum in bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel III, IV; L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

- Neben den Carbonsäurechloriden der Formel III und IV (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel III und IV in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Benzoesäuren (Formel III, IV; L = OH) herstellen, wie die Methylester der Formel III und IV mit L = OCH₃ durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazole der Formel III und IV durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 - 367 (1962)], die gemischten Anhydride der Formel III und IV mit Cl-COOC₂H₅ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch Aktivierungen von Benzoesäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-

[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom, Leiden, 1991] möglich sind. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel

5 III und IV sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985, S. 350) angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel III und IV mit Guanidin erfolgt vorzugsweise in an sich bekannter Weise in einem protischen oder

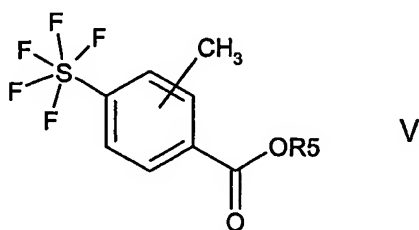
10 aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Benzoesäuremethylester (III, IV; L = OCH₃) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF von 20°C bis zur Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen III und IV mit salzfreiem Guanidin wurde vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF,

15 Dimethoxyethan, Dioxan gearbeitet. Aber auch Wasser kann unter Gebrauch einer Base wie beispielsweise NaOH als Lösungsmittel bei der Umsetzung von III und IV mit Guanidin verwendet werden.

Wenn L die Bedeutung Cl hat, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines

20 Säurefängers, zum Beispiel in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Zur Erfindung gehören auch Vorprodukte der Formel V



25

mit R₅ gleich Wasserstoff oder (C₁-C₄)- Alkyl, in denen die Methylgruppe in der 2-Position oder in der 3-Position des aromatischen Ringes stehen kann.

- Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidine I und II sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Die Verbindungen I und II sind substituierte Acylguanidine und inhibieren den zellulären Natrium-Protonen-Antiporter (Na^+/H^+ -Exchanger, NHE).

- Gegenüber den bekannten Verbindungen zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine außerordentlich hohe Wirksamkeit in der Inhibition des Na^+/H^+ -Austauschs aus, sowie durch verbesserte ADMET-Eigenschaften aus. Durch die xenobiotische Struktur (insbesondere durch die Einführung der eher "unnatürlichen/naturfremden" SF_5 -Substituenten) wird die metabolische Angriffsmöglichkeit erschwert. Das führt u.a. zu längeren S₉-Stabilitäten (Leberstabilitäten, Stabilität gegenüber enzymatischem Angriff) und einer längeren Halbwertszeit in vivo. Dabei wird das Resorptionsverhalten nicht signifikant beeinflusst und die hohe Bioverfügbarkeit der Acylguanidine bleibt erhalten.
- Im Gegensatz zu einigen in der Literatur beschriebenen Acylguanidinen zeigen die hier beschriebenen Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze keine unerwünschten und nachteiligen saliduretischen Eigenschaften.
- Aufgrund der NHE-inhibitorischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden, sowie von Krankheiten, die sekundär durch die NHE-bedingten Schädigungen verursacht werden.

30

Da NHE Inhibitoren in überwiegender Weise über ihre Beeinflussung der zellulären pH-Regulation wirken, können diese generell in günstiger Weise mit anderen, den

- intrazellulären pH-Wert regulierenden Verbindungen kombiniert werden, wobei Inhibitoren der Enzymgruppe der Carboanhydrasen, Inhibitoren der Bicarbonationen transportierenden Systeme wie des Natrium-Bicarbonat-Cotransporters (NBC) oder des Natrium abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE), sowie NHE-
- 5 Inhibitoren mit inhibitorischer Wirkung auf andere NHE-Subtypen, als Kombinationspartner infrage kommen, weil durch sie die pharmakologisch relevanten pH-regulierenden Effekte der hier beschriebenen NHE-inhibitoren verstärkt oder moduliert werden können.
- 10 Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen betrifft die Prävention und die Behandlung akuter und chronischer Krankheiten in der Veterinär- und in der Humanmedizin.

- So eignen sich die erfindungsgemäßen Inhibitoren des NHE zur Behandlung von
- 15 Krankheiten, die durch Ischämie und durch Reperfusion hervorgerufen werden.

- Die hier beschriebenen Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel geeignet.
- Durch ihre cardioprotektive Komponente eignen sich die NHE-Inhibitoren der Formel I
- 20 und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze hervorragend zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer
- 25 schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller
- 30 akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden.

Dies betrifft auch ihre Verwendung als Arzneimittel für chirurgische Eingriffe. So können die Verbindungen bei Organ-Transplantationen verwendet werden, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder
5 deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise
10 am Herzen wie auch an peripheren Organen und Gefäßen.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen außerordentlich wirksame Arzneimittel sind gegen lebensbedrohliche Arrhythmien. Kammerflimmern wird beendet und der physiologische Sinus-Rhythmus des Herzens wiederhergestellt.
15

Da NHE1-Inhibitoren menschliches Gewebe und Organe, insbesondere das Herz, nicht nur effektiv gegen Schäden schützen, die durch Ischämie und Reperfusion verursacht werden, sondern auch gegen die cytotoxische Wirkung von Arzneimitteln, wie sie insbesondere in der Krebstherapie und der Therapie von
20 Autoimmunerkrankungen Anwendung finden, ist die kombinierte Verabreichung mit Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze geeignet, die cytotoxischen, insbesondere cardiotoxischen Nebenwirkungen der genannten Verbindungen zu inhibieren. Durch die Verminderung der cytotoxischen Effekte, insbesondere der Cardiotoxizität, infolge Ko-Medikation mit NHE1-Inhibitoren
25 kann außerdem die Dosis der cytotoxischen Therapeutika erhöht und/oder die Medikation mit solchen Arzneimitteln verlängert werden. Der therapeutische Nutzen einer solchen cytotoxischen Therapie kann durch die Kombination mit NHE-Inhibitoren erheblich gesteigert werden.

30 Außerdem können die erfindungsgemäßen NHE1-Inhibitoren der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze bei einer herzscheidigenden Überproduktion von Schilddrüsenhormonen, der Thyreotoxikose, oder bei der externen

Zufuhr von Schilddrüsenhormonen Verwendung finden. Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit zur Verbesserung der Therapie mit cardiotoxischen Arzneimitteln.

- 5 Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des Zentralnervensystems, geeignet, wobei sie zum Beispiel zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind.

10

Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich auch zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen und Störungen, die durch Übererregbarkeit des Zentralnervensystems ausgelöst werden, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des epileptischen

- 15 Formenkreises, zentral ausgelöster klonischer und tonischer Spasmen, psychische Depressionszustände, Angsterkrankungen und Psychosen. Dabei können die hier beschriebenen NHE-Inhibitoren allein angewandt werden oder in Kombination mit anderen antiepileptisch wirkenden Substanzen oder antipsychotischen Wirkstoffen, oder Carboanhydrasehemmern, beispielweise mit Acetazolamid, sowie mit weiteren
20 Inhibitoren des NHE oder des natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE).

- Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze ebenfalls zur
25 Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

- Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze können ebenfalls zur Prävention und zur Behandlung
30 thrombotischer Erkrankungen verwendet werden, da sie als NHE-Inhibitoren sowohl die Plättchenaggregation selbst inhibieren können. Darüberhinaus können sie die nach Ischämie und Reperfusion stattfindende überschießende Freisetzung von

Entzündungs- und Gerinnungsmediatoren, insbesondere des *von Willebrand Faktors* und der thrombogenen Selectin-Proteine hemmen bzw. verhindern. Damit kann die pathogene Wirkung bedeutender thrombogener Faktoren vermindert und ausgeschaltet werden. Deshalb sind die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung

5 kombinierbar mit weiteren antikoagulativen und/oder thrombolytischen Wirkstoffen wie beispielsweise recombinaem oder natürlichen tissue plasminogen activator, Streptokinase, Urokinase, Acetylsalizylsäure, Thrombinantagonisten, Faktor Xa-Antagonisten, fibrinolytisch wirkenden Arzneistoffen, Thromboxan Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Factor-VIIa-Antagonisten, Clopidogrel,

10 Ticlopidin usw. Eine kombinierte Anwendung der vorliegenden NHE-Inhibitoren mit NCBE-Inhibitoren und/oder mit Inhibitoren der Carboanhydrase, wie beispielsweise mit Acetazolamid, ist besonders günstig.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der

15 Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage,

20 bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen das chronische Nierenversagen, Krebserkrankungen, verwendet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die erfindungsgemäßen Verbindungen die

25 Zellmigration inhibiert wird. Daher kommen die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellmigration eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, wie beispielsweise Krebserkrankungen mit ausgeprägter Neigung zur Metastasierung.

30 Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zeichnen sich weiterhin durch eine Verzögerung oder Verhinderung

von fibrotischen Erkrankungen aus. Sie eignen sich somit als ausgezeichnete Mittel zur Behandlung von Fibrosen des Herzens, sowie der Lungenfibrose, Leberfibrose, der Nierenfibrose und anderer fibrotischer Erkrankungen.

Sie können somit zur Behandlung von Organhypertrophien und -hyperplasien,

- 5 beispielsweise des Herzens und der Prostata verwendet werden. Sie sind deshalb zur Prävention und zur Behandlung der Herzinsuffizienz (congestive heart failure = CHF) wie auch bei der Behandlung und Prävention der Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie geeignet.

- 10 Da der NHE bei essentiellen Hypertonikern signifikant erhöht ist, eignen sich die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und zur Behandlung des Bluthochdrucks und von Herz-Kreislaferkrankungen.

Dabei können sie allein oder mit einem geeigneten Kombinations- und

- 15 Formulierungspartner zur Bluthochdruckbehandlung und von Herz-Kreislaferkrankungen zur Anwendung kommen. So können beispielsweise ein oder mehrere thiazid-artig wirkende Diuretika, Loop-Diuretika, Aldosteron- und Pseudoaldosteron-Antagonisten, wie Hydrochlorothiazid, Indapamid, Polythiazid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Bumetanid, Amiloride, Triamteren, Spironolacton
20 oder Epleron, kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Calcium-Antagonisten, wie Verapamil, Diltiazem, Amlodipin oder Nifedipin, sowie mit ACE-Hemmern, wie beispielsweise Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril oder Captopril verwendet werden. Weitere günstige Kombinationspartner sind auch β -Blocker wie Metoprolol, albuterol usw.,
25 Antagonisten des Angiotensin-Rezeptors und seiner Rezeptor-Subtypen wie Losartan, Irbesartan, Valsartan, Omapatrilat, Gemopatrilat, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Adenosin- Rezeptoragonisten, Inhibitoren und Aktivatoren von Kaliumkanälen wie Glibenclamide, Glimepirid, Diazoxide, Cromokalim, Minoxidil und deren Derivate, Aktivatoren des mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanals
30 (mitoK(ATP) Kanal), Inhibitoren des Kv1.5 usw.

- Es zeigte sich, dass NHE1 Inhibitoren der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eine signifikante antiphlogistische Wirkung haben und somit als Antiinflammatorika verwendet werden können. Dabei fällt die Inhibition der Freisetzung von Entzündungsmediatoren auf. Die Verbindungen können somit
- 5 allein oder in Kombination mit einem Antiphlogistikum bei der Prävention oder Behandlung chronischer und akuter inflammatorischer Erkrankungen verwendet werden. Als Kombinationspartner werden vorteilhaft steroidale und nicht-steroidale Antiinflammatorika verwendet.
- 10 Es wurde außerdem gefunden, dass Verbindungen der der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen
- 15 Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Neben der Reduktion des Serum-Gesamtcholesterins kommt der Senkung des Anteils spezifischer atherogener Lipidfraktionen dieses Gesamtcholesterins, insbesondere der low density Lipoproteine
- 20 (LDL) und der very low density Lipoproteine (VLDL) eine besondere Bedeutung zu, da diese Lipidfraktionen einen atherogenen Risikofaktor darstellen. Dagegen wird den high density Lipoproteinen eine Schutzfunktion gegen die koronare Herzkrankheit zugeschrieben. Dementsprechend sollen Hypolipidämika in der Lage sein, nicht nur das Gesamtcholesterin, sondern insbesondere die VLDL und LDL-
- 25 Serumcholesterinfraktionen zu senken. Es wurde nun gefunden, dass NHE1 Inhibitoren bezüglich der Beeinflussung der Serumlipidspiegel wertvolle therapeutisch verwertbare Eigenschaften zeigen. So erniedrigen sie signifikant die erhöhte Serum Konzentrationen von LDL und VLDL, wie sie beispielsweise durch erhöhte diätetische Einnahme einer cholesterin- und lipidreichen Kost oder bei pathologischen
- 30 Stoffwechselveränderungen, beispielsweise genetisch bedingten Hyperlipidämien zu beobachten sind. Sie können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen

Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie zum Beispiel beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades. Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Hypertonie, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Thrombosen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter ischämischer Schäden und postischämischer Reperfusionsschäden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter kardialer Hypertrophien und Cardiomyopathien und der congestiven Herzinsuffizienz (CHF), zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter koronarer Gefäßspasmen und myocardialer Infarkte, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (zum Beispiel Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I und/oder II und/oder deren

pharmazeutisch verträgliche Salze steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz.

So führen Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zu einem wirksamen Schutz gegen Endothelschädigungen unterschiedlicher Genese. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, peripherer Gefäßkrankheiten, insbesondere von claudicatio intermittens, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Außerdem wurde gefunden, dass Benzoylguanidine der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze geeignet in der Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) sind, wobei die Insulinresistenz zurückgedrängt wird. Dabei kann es zur Verstärkung von antidiabetischer Wirksamkeit und Wirkqualität der erfindungsgemäßen Verbindungen günstig sein, diese mit einem Biguanid wie Metformin, mit einem antidiabetischen Sulfonylharnstoff, wie Glyburide, Glimepiride, Tolbutamid usw., einem Glucosidase Inhibitor, einem PPAR Agonisten, wie Rosiglitazone, Pioglitazone etc., mit einem Insulinpräparat unterschiedlicher Verabreichungsform, mit einem DB4 Inhibitor, mit einem Insulinsensitizer oder mit Meglitinide zu kombinieren.

Neben den akuten antidiabetischen Effekten wirken die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze der Entstehung diabetischer Spätkomplikationen entgegen und können deshalb als Arzneimittel zur Prävention und Behandlung diabetischer Spätschäden, wie der diabetischen Nephropathie, der diabetischen Neuropathie, der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Cardiomyopathie und anderen, als Folge des Diabetes auftretenden Erkrankungen verwendet werden. Dabei können sie mit den soeben unter NIDDM-Behandlung beschriebenen antidiabetischen Arzneimitteln vorteilhaft kombiniert

werden. Der Kombination mit einer günstigen Darreichungsform von Insulin dürfte dabei eine besondere Bedeutung zukommen.

Die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren der Formel I und/oder II und/oder deren
5 pharmazeutisch verträgliche Salze zeigen neben den protektiven Effekten gegen akute
ischämische Ereignisse und die nachfolgenden ebenso akut belastenden
Reperfusionsergebnisse, auch noch direkte therapeutisch verwertbare Wirkungen
gegen Erkrankungen und Störungen des gesamten Säugetierorganismus, die mit den
Erscheinungen des chronisch ablaufenden Alterungsprozesses zusammenhängen und
10 die unabhängig von akuten Mangel durchblutungszuständen sind und bei normalen,
nicht-ischämischen Bedingungen auftreten. Bei diesen pathologischen, über die lange
Zeit des Alterns ausgelösten altersbedingten Erscheinungen wie Krankheit, Siechtum
und Tod, die neuerdings mit NHE-Inhibitoren einer Behandlung zugänglich gemacht
werden können, handelt es sich um Erkrankungen und Störungen, die maßgeblich
15 durch altersbedingte Veränderungen von lebensnotwendigen Organen und deren
Funktion verursacht werden und im alternden Organismus zunehmend an Bedeutung
gewinnen.
Erkrankungen, die mit einer altersbedingten Funktionsstörung, mit altersbedingten
Verschleißerscheinungen von Organen zusammenhängen, sind beispielsweise die
20 ungenügende Ansprechbarkeit und Reagibilität der Blutgefäße gegenüber
Kontraktions- und Relaxationsreaktionen. Diese altersbedingte Abnahme der
Gefäßreagibilität auf konstriktische und relaxierende Reize, die ein essentieller
Prozess des Herz-Kreislaufsystems und somit des Lebens und der Gesundheit sind,
kann signifikant durch NHE-Inhibitoren aufgehoben bzw. verringert werden. Eine
25 wichtige Funktion und ein Maß für die Aufrechterhaltung der Gefäßreagibilität ist die
Blockade bzw. Retardierung der altersbedingt fortschreitenden endothelialen
Dysfunktion, die hochsignifikant durch NHE-Inhibitoren aufgehoben werden kann. Die
Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche
Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der
30 altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, insbesondere von claudicatio
intermittens.

Beispiel einer weiteren den Altersprozess charakterisierenden Messgröße ist die Abnahme der Kontraktilität des Herzens und die Abnahme der Anpassung des Herzens an eine geforderte Pumpleistung des Herzens. Diese verminderte Herzleistungsfähigkeit als Folge des Alterungsprozesses ist in den meisten Fällen
5 verbunden mit einer Dysfunktion des Herzens, die unter anderem durch eine Einlagerung von Bindegewebe ins Herzgewebe verursacht wird. Diese Bindegewebeinlagerung ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des Herzgewichtes, durch eine Vergrößerung des Herzens und durch eine eingeschränkte Herzfunktion. Es war überraschend, dass eine derartige Alterung des Organs Herz nahezu komplett
10 inhibiert werden konnte. Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz, des congestive heart failure (CHF).

Während in den vorangegangenen Patenten und Patentanmeldungen die Behandlung
15 von unterschiedlichen, bereits eingetretenen Formen von Krebserkrankungen beansprucht wurden, war es nun außerordentlich überraschend, dass nicht nur die bereits eingetretene Krebserkrankung durch Proliferationshemmung geheilt werden kann, sondern dass auch die altersbedingte Entstehungshäufigkeit von Krebs durch NHE-Inhibitoren verhindert und hochsignifikant verzögert wird. Besonders
20 bemerkenswert ist der Befund, dass altersbedingt auftretenden Erkrankungen aller Organe und nicht nur bestimmter Krebsformen unterbunden bzw. hochsignifikant verzögert auftreten. Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und insbesondere der Prävention von altersbedingten Formen von Krebs.

25
Es wird nun nicht nur eine über das statistische Normalmaß hinaus, zeitlich hochsignifikant verschobene Verzögerung des Eintretens altersbedingter Erkrankungen aller untersuchten Organe einschließlich Herz, Gefäße, Leber usw., sowie eine hochsignifikante Verzögerung von Alterskrebs festgestellt. Vielmehr kommt
30 es auch überraschenderweise zu einer Lebensverlängerung in einem Ausmaß, das bislang durch keine andere Medikamentengruppe bzw. durch irgendwelche Naturstoffe erreicht werden konnte. Diese einzigartige Wirkung der NHE-Inhibitoren ermöglicht es

auch, neben der alleinigen Wirkstoffanwendung an Mensch und Tier diese NHE-Inhibitoren mit anderen gerontologisch verwendeten Wirkprinzipien, Maßnahmen, Substanzen und Naturstoffen zu kombinieren, denen ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Derartige in der gerontologischen Therapie verwendete

- 5 Wirkstoffklassen sind: insbesondere Vitamine und antioxidativ wirksame Stoffe. Da eine Korrelation zwischen kalorischer Belastung bzw. Nahrungsaufnahme und Alterungsprozeß besteht, kann die Kombination mit diätetischen Maßnahmen zum Beispiel mit Appetitszüglern erfolgen. Ebenso kann eine Kombination mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern,
- 10 Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, Ca^{+2} -Antagonisten etc. oder mit stoffwechselnormalisierenden Medikamenten, wie Cholesterinsenkern, gedacht werden.

- Die Verbindungen der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Prävention altersbedingter
- 15 Gewebsveränderungen und zur Lebensverlängerung unter Erhalt einer hohen Lebensqualität.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen
- 20 (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und
- 25 Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes und diabetischer Spätkomplikationen, proliferativer Erkrankungen usw.

- Beansprucht wird weiterhin ein Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der
- 30 Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, allein oder in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze enthalten, können dabei zum Beispiel oral, parenteral, intravenös, rektal, perkutan oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I und/oder II können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin. Die Arzneimittel enthalten Wirkstoffe der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze im allgemeinen in einer Menge von 0.01 mg bis 1 g pro Dosis Einheit.

10

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

15

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

20

Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung

25

sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Applikation werden die aktiven

30

Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage: Wasser,

physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

- 5 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet zum Beispiel Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

10

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

15

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder II und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller

- 20 Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, beispielsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10

- 25 mg/kg, beispielsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, zum Beispiel bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können beispielsweise bis zu 700 mg pro Tag notwendig werden und
30 können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Infusion verabreicht werden.

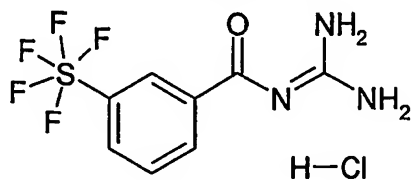
Liste der Abkürzungen:

	ADMET	Absorption – Distribution – Metabolismus – Ausscheidung - Toxikologie
	CDI	Di-imidazol-1-yl-methanon
	DIP	Diisopropylether
5	DIPEA	Diisopropylethylamin
	DME	1,2-Dimethoxyethan
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	eq.	Äquivalent
10	HEP	n-Heptan
	HOAc	Essigsäure
	KOtBu	Kalium-2-methyl-propan-2-olat
	MeOH	Methanol
	mp	Schmelzpunkt
15	MTB	tert.-Butyl-methylether
	Pd(dppf) ₂	[1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]palladium(II)-chlorid-Methylenchlorid-Komplex (1:1)
	RT	Raumtemperatur
	TFA	Trifluoressigsäure
20	THF	Tetrahydrofuran
	TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethyl-ethan-1,2-diamin

Experimenteller Teil

25 Beispiel 1

3-Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidin, Hydrochlorid

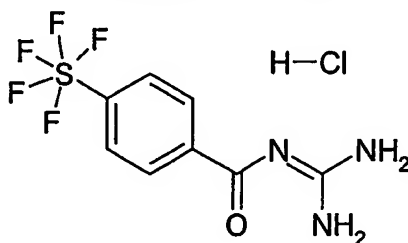


a) 3-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure

- 700 mg (3-Iodphenyl)schwefelpentafluorid (Tetrahedron 56, (2000) 3399) und 300 mg Methyljodid wurden in 20 ml Diethylether (wasserfrei) gelöst und die Lösung zu 155 mg Magnesium/ 10 ml Diethylether langsam zugetropft. Eine Stunde wurde im Rückfluss nachgerührt, dann auf -10°C gekühlt und das Reaktionsgemisch mit CO_2 unter Normaldruck begast. 16 Stunden lang wurde bei RT gerührt, anschließend das Reaktionsgemisch mit verdünnter wässriger HCl-Lösung auf $\text{pH} = 1$ gestellt und 3 mal mit je 50 ml EE extrahiert. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit DIP/2% HOAc lieferte 200 mg eines farblosen, amorphen Pulvers.
- 10 R_f (DIP/2%HOAc) = 0.51 MS (ES^+) : 249

- b) 3-Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidin, Hydrochlorid
- 30 mg 3-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure wurden zusammen mit 24 mg CDI in 5 ml DMF (wasserfrei) 3 Stunden lang bei RT gerührt. Daneben wurden 69 mg Guanidinium-chlorid zusammen mit 68 mg KOtBu in 5 ml DMF (wasserfrei) 30 Minuten lang bei RT gerührt. Die beiden Lösungen wurden anschließend vereinigt und 18 Stunden lang bei RT stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml EE verdünnt und 3 mal mit je 5 ml einer halbkonzentrierten wässrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wurde getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und mit überschüssiger 5% wässriger HCl-Lösung aufgenommen. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und man erhielt 33 mg eines amorphen Feststoffs.
- 20 R_f (EE) = 0.30 MS (ES^+) : 290

Beispiel 2: 4-Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidin, Hydrochlorid



a) 4-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure

2.7 g (4-Iodphenyl)schwefelpentafluorid (Tetrahedron 56, (2000) 3399) wurden analog Beispiel 1 a) umgesetzt und man erhielt 630 mg eines farblosen, amorphen Feststoffs.

R_f (DIP/2%HOAc) = 0.51

MS (ES⁺) : 249

5 b) 4-Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidin, Hydrochlorid

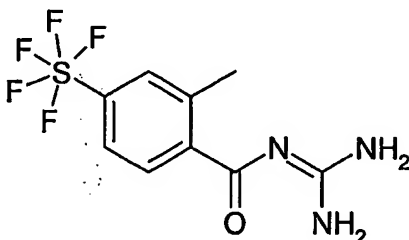
50 mg 4-Pentafluorsulfanyl-Benzoesäure wurden analog Beispiel 1 b) umgesetzt und man erhielt 33 mg der Titelverbindung des Beispiels 2 als amorphes Pulver.

R_f (EE) = 0.30

MS (ES⁺) : 290

10

Beispiel 3: 4-Pentafluorsulfanyl-2-methyl-benzoylguanidin



a) 4-Pentafluorsulfanyl-2-methyl-benzoesäure

- 15 3.09 g TMEDA wurden in 30 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei -90°C 20.5 ml einer 1.3 M Lösung von sec.-Butyllithium in Cyclohexan zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von 3.0 g 4-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure in 20 ml THF (wasserfrei) bei -90°C zugetropft. Eine Stunde lang wurde bei -90°C nachgerührt, dann eine Lösung von 5.15 g Methyljodid in 20 ml THF (wasserfrei) zugetropft. Dabei wurde die
- 20 Temperatur bei -80°C gehalten. Anschließend wurde 20 Minuten lang bei -78°C nachgerührt, 100 ml Wasser zugespritzt, mit einer verdünnten wäßrigen HCl-Lösung auf pH = 1 gestellt und 3 mal mit je 100 ml MTB extrahiert. Über MgSO₄ wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zunächst chromatographiert an Kieselgel mit DIP/2%HOAc, und man erhielt 1.60 g eines
- 25 Gemisches aus 4-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure und 4-Pentafluorsulfanyl-2-methyl-benzoesäure. Dieses Gemisch wurde unter den folgenden Bedingungen erneut chromatographiert:

Säule: Waters X-terra 250x50 mm + Vorsäule 50x50 mm

Packung: C18 10 μ M

Fluss: 150 ml/min

Gradient (linearer Verlauf):

5 Solvent A Wasser + 2% Trifluoressigsäure

Solvent B Acetonitril

Time [min]	Solv.A [%]	Solv.B [%]
0.00	90	10
4.00	90	10
24.00	25	75
25.00	5	95
30.00	5	95
31.00	90	10
35.00	90	10

- Man erhielt 900 mg der Titelverbindung in Form eines farblosen Feststoffs mit einer Retentionszeit von 21.14 Minuten neben 360 mg 4-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure mit einer Retentionszeit von 20.18 Minuten (detektiert bei 220 nm Wellenlänge).

R_f (DIP/2%HOAc) = 0.5

MS (CI⁺) : 263 ; MS (ES⁻) : 261

b) 4-Pentafluorsulfanyl-2-methyl-benzoylguanidin

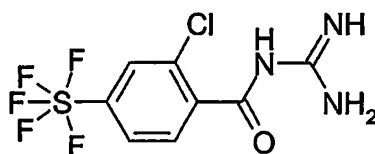
- 15 910 mg 4-Pentafluorsulfanyl-2-methyl-benzoesäure wurden in 25 ml DMF (wasserfrei) gelöst, bei RT 844 mg CDI zugegeben und 6 Stunden bei RT gerührt (Lösung 1). Außerdem wurden 1.988 g Guanidinium-chlorid und 1.947 g KOtBu in 10 ml DMF (wasserfrei) bei RT 30 Minuten lang gerührt (Lösung 2). Anschließend wurde Lösung 2 zu Lösung 1 zugegeben und 17 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
- 20 dann mit 200 ml MTB verdünnt und 1 mal mit 100 ml Wasser gewaschen. Dieses Wasser wurde anschließend mit 100 ml MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann nochmals 3 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über

MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit EE chromatographiert. Man erhielt 600 mg weißer Kristalle, mp 185°C.

R_f (EE) = 0.22

MS (ES⁺) : 304

5 Beispiel 4 N-[2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoyl]-guanidin



a) 2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäure

10

20.0 ml TMEDA wurden in 150 ml THF(wasserfrei) gelöst und bei einer Temperatur zwischen -80°C und -90°C mit 93.0 ml einer 1.25 M Lösung von sec. BuLi in Cyclohexan versetzt. Anschließend wurde bei einer Temperatur zwischen -87°C und -93°C eine Lösung von 4-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure (Beispiel 2a) in 50 ml

15 THF(wasserfrei) innerhalb von 35 Minuten zugetropft. 2 Stunden wurde bei -90°C nachgerührt und anschließend 38.2 g 1,1,1,2,2-Hexachlor-ethan in 60 ml THF (wasserfrei) bei -90°C zugetropft. Man ließ auf -70°C erwärmen, dann wurden 100 ml Wasser zugetropft. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert mit DIP/2%HOAc. Man erhielt 5.0 g des gewünschten
20 Produktes als teilweise kristallisierendes Öl.

R_f (DIP/2%HOAc) = 0.21

MS (EI) : 282 (M+1)⁺

b) N-[2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoyl]-guanidin

25

170 mg 2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäure wurden in 3 ml DMF (wasserfrei) gelöst und bei RT 127 mg CDI zugegeben. 2 Stunden wurde bei RT nachgerührt und man erhielt das intermediäre Imidazolid.

Daneben wurden 337 mg KOt-Bu in 5 ml DMF (wasserfrei) gelöst und eine Lösung von

30 344 mg Guanidin-Hydrochlorid in 5 ml DMF (wasserfrei) zugetropft. Die Lösung wurde

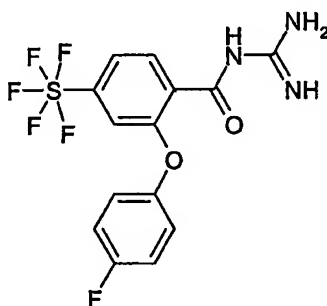
30 Minuten bei RT nachgerührt und anschließend die Lösung des Imidazolid bei RT zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei RT stehen gelassen und dann das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml EE/20 ml Wasser aufgenommen und 2 mal mit je 20 ml Wasser, anschließend 2 mal mit je 20 ml einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit EE chromatographiert und man erhielt 90 mg des Produktes (amorph).

$R_f(\text{EE}) = 0.13$

MS (ES⁺) : 324 (M+1)⁺

10

Beispiel 5 N-[2-(4-Fluor-phenoxy)-4-pentafluorsulfanyl-benzoyl]-guanidin



a) 2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäuremethylester

15

4.3 g 2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäure wurden in 50 ml Methanol gelöst und bei RT 5.6 ml SOCl_2 langsam zugetropft. 6 Stunden wurde unter Rückfluss gekocht, die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 100 ml Toluol aufgenommen und erneut die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhielt 4.1 g eines farblosen Öls.

20

$R_f(\text{HEP/DIP } 1:1) = 0.44$

b) 2-(4-Fluor-phenoxy)-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäuremethylester

25

300 mg 2-Chlor-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäuremethylester, 113 mg 4-Fluorphenol sowie 659 mg Cs_2CO_3 wurden in 1.5 ml DMF (wasserfrei) gelöst und bei 120°C

gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, verdünnt mit 10 ml EE und wäscht 3 mal mit je 5 ml Wasser. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 120 mg eines amorphen Feststoffs, der an reversed phase Kieselgel chromatographiert wurde:

5

Fluss: 30 ml/min
Gradient: ACN=A; Wasser + 0,2% TFA=B
0-3 min 5%A; -14 min 95%A; 15-18 min 95%A; -20 min 5%A
Säule: XTerra C18 5 μ m 30x100 mm

10

Man erhielt 20 mg eines amorphen Feststoffs.

R_f Kieselgel (HEP/DIP 1:1) = 0.44

15 c) N-[2-(4-Fluor-phenoxy)-4-pentafluorsulfanyl-benzoyl]-guanidin

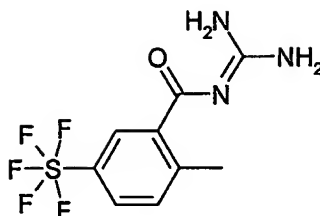
270 mg KO^t-Bu sowie 324 mg Guanidin-Hydrochlorid wurden in 1 ml DMF (wasserfrei) bei RT 30 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 54 mg 2-(4-Fluor-phenoxy)-4-pentafluorsulfanyl-benzoesäuremethylester in 1 ml DMF (wasserfrei) addiert. Danach wurde 2 Stunden lang bei RT gerührt, anschließend auf 10 ml Wasser gegossen, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH = 8 eingestellt und 3 mal mit je 5 ml MTB extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit 10 ml Wasser gewaschen, dann über MgSO_4 getrocknet und schließlich das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 20 mg eines amorphen Feststoffs.

25

R_f (EE) = 0.22

MS (ES⁺) : 400 (M+1)⁺

Beispiel 6 N-(2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzoyl)-guanidin



a) 1-Dichlormethyl-2-nitro-4-pentafluorsulfanyl-benzol

- 5 5.4 g KOtBu wurden in 25 ml DMF (wasserfrei) sowie 20 ml THF (wasserfrei) gelöst und auf -73°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 3.0 g 1-Nitro-3-pentafluorsulfanyl-benzol und 1.1 ml CHCl_3 in 15 ml DMF (wasserfrei) so schnell wie möglich (etwa 20 Minuten) zugetropft, wobei die Temperatur unter -67°C gehalten wurde. Eine Minute wurde bei -70°C nachgerührt, dann 15 ml Eisessig in 15 ml
- 10 Methanol zugespritzt und auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen und 3 mal mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend noch 3 mal mit je 50 ml einer gesättigten wässrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wurde getrocknet und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert mit EE/HEP
- 15 1:10 und man erhielt 3.0 g eines farblosen Öls.

R_f (EE/HEP 1:10) = 0.78

b) 2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-anilin

20

- 2.0 g 1-Dichlormethyl-2-nitro-4-pentafluorsulfanyl-benzol wurden in 25 ml DME gelöst, 200 mg Pd/C (5%) sowie 100 ml einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung zugegeben und unter 5 bar H_2 54 Stunden lang hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung 3 mal mit je 50 ml MTB extrahiert. Über
- 25 MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.1 g eines farblosen Öls.

R_f (DIP) = 0.42

c) 2-Brom-1-methyl-4-pentafluorsulfanyl-benzol

1.6 g 2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-anilin wurden in 15 ml Eisessig gelöst und bei 5°C 3 ml einer 48% wäßrigen HBr-Lösung zugetropft. Dabei bildete sich ein Niederschlag. Bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C wurde dann eine Lösung von 0.52 g NaNO₂ in 3 ml Wasser innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Diese Lösung des Diazoniumsalzes wurde anschließend zu einer Suspension von 1.2 g CuBr in 10 ml einer 48% wäßrigen HBr-Lösung und 10 ml Wasser gegossen. 30 Minuten wurde bei RT nachgerührt, dann mit 50 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit je 50 ml DIP extrahiert. Die organische Phase wurde noch 2 mal mit je 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wurde getrocknet und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.6 g eines leichtbeweglichen Öls.

15 R_f (MTB/n-Pentan 1:5) = 0.67

d) 2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure

200 mg 2-Brom-1-methyl-4-pentafluorsulfanyl-benzol wurden in 6 ml DMF, 3 ml Tri-n-butylamin und 0.5 ml Wasser gelöst und 129 mg Cs₂CO₃ zugegeben. Dann wurden 15.1 mg Pd(OAc)₂ sowie 35.3 mg Triphenylphosphin zugegeben und unter CO bei Normaldruck 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml EE und 30 ml Wasser verdünnt, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH=2-3 eingestellt und 2 mal mit je 30 ml EE extrahiert. Über MgSO₄ wurde getrocknet und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an reversed phase lieferte 17 mg eines amorphen Feststoffs.

Chromatographiemethoden: 3 HPLC-Läufe; 1 Lauf mit Gradient 1, 2 Läufe mit Gradient 2.

HPLC: Gradient 1 und Gradient 2 beide Laufzeit 20 min

30 Laufmittel: Wasser (bidest.) + 0,2% TFA, Acetonitril (Chromasolv); Fluss: 30ml/min

Säule: Waters Xterra™ MS C₁₈ 5µm, 30x100mm

MS: Standard 20min, Fraktionierung: nach Zeit

Gradient 1:

0 – 2,5 min 10% ACN
 3,0 min 25% ACN
 14,0 min 75% ACN
 5 15,0 min 95% ACN
 17,5 min 10% ACN

Gradient 2:

0 – 2,5 min 10% ACN
 3,0 min 20% ACN
 14,0 min 60% ACN
 15,0 min 95% ACN
 17,5 min 10% ACN

LCMS (ES-) : 261 (M-1)⁻

10 e) N-(2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzoyl)-guanidin

17.0 mg 2-Methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure wurden in 2 ml DMF (wasserfrei) gelöst, mit 15 mg CDI versetzt und 4 Stunden bei RT gerührt.

- 15 Daneben wurden 36.5 mg KOt-Bu und 37.3 mg Guanidin-Hydrochlorid in 2 ml DMF wasserfrei gelöst und 30 Minuten bei RT gerührt. Diese Lösung der Guanidin-Base wurde dann zu obigem Imidazolid zugetropft und 16 Stunden bei RT stehen gelassen. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 5 ml Wasser aufgenommen und mit wäßriger HCl-Lösung auf pH=9 gestellt. Anschließend wurde 3
 20 mal mit je 10 ml EE extrahiert. Über MgSO₄ wurde getrocknet und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE lieferte 7.0 mg des Produktes als amorphen Feststoff.

R_f (EE) = 0.20

MS(ES+) : 304 (M+1)⁺

25

Methode NHE-Hemmung

Die NHE-1 Hemmung IC₅₀ [nM] wurde wie folgt bestimmt:

30

FLIPR-Assay zur Bestimmung von NHE-1 Inhibitoren mittels Messung der pH_i-Erholung in transfizierten Zelllinien, die den humanen NHE-1 exprimieren

Der Assay wird im FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) mit schwarzwandigen 96-Well-Mikrotiterplatten mit klarem Boden durchgeführt. Die transfizierten Zelllinien, welche die verschiedenen NHE-Subtypen exprimieren (die parentale Zelllinie LAP-1 weist als Folge von Mutagenese und anschließender Selektion keine endogene NHE-Aktivität auf), werden am Vortag mit einer Dichte von ~25.000 Zellen / Well ausgesät. [Das Wachstumsmedium der transfizierten Zellen (Iscove +10 % fötales Kälberserum) enthält zusätzlich G418 als Selektionsantibiotikum, um die Anwesenheit der transfizierten Sequenzen sicherzustellen.]

- 10 Der eigentliche Assay beginnt mit der Entfernung des Wachstumsmediums und Zugabe von 100 µl /Well Beladungspuffer (5 µM BCECF-AM [2',7'-Bis-(Carboxyethyl)-5-(und-6)-Carboxyfluorescein, Acetoxymethyl ester] in 20 mM NH₄Cl, 115 mM Cholinchloride, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]). Die Zellen werden dann 20 Minuten bei 37°C inkubiert.
- 15 Diese Inkubation führt zur Beladung der Zellen mit dem fluoreszierenden Farbstoff, dessen Fluoreszenzintensität vom pH_i abhängt, und mit NH₄Cl, was zu einer leichten Alkalinisierung der Zellen führt.
- [Die nicht fluoreszierende Farbstoff-Vorstufe BCECF-AM ist als Ester membranpermeabel. Intrazellulär wird durch Esterasen der eigentliche Farbstoff
- 20 BCECF freigesetzt, der nicht membranpermeabel ist.]

- Nach dieser 20-minütigen Inkubation wird der Beladungspuffer, der NH₄Cl und freies BCECF-AM enthält, durch dreimaliges Waschen im Zellwisher (Tecan Columbus) mit jeweils 400 µl Waschpuffer (133,8 mM Choline chloride, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl₂, 1,25 mM CaCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]) entfernt. Das in den Wells verbleibende Restvolumen beträgt 90 µl (50 – 125 µl möglich). Dieser Waschschrift entfernt das freie BCECF-AM und führt als Folge der Entfernung der externen NH₄⁺-Ionen zu einer intrazellulären Ansäuerung (~ pH_i 6.3 - 6.4).
- 25

Da das Gleichgewicht von intrazellulärem NH_4^+ mit NH_3 und H^+ durch das Entfernen des extrazellulären NH_4^+ und durch die nachfolgende, augenblicklich ablaufende Passage des NH_3 durch die Zellmembran gestört wird, führt der Waschprozess dazu, das intrazellulär H^+ zurückbleibt, was die Ursache für die intrazelluläre Ansäuerung ist.

5 Diese kann letztlich zum Zelltod führen, wenn sie lang genug anhält.

An dieser Stelle ist es wichtig, dass der Waschpuffer natriumfrei ($<1 \text{ mM}$) ist, da extrazelluläre Natrium-Ionen zu einer augenblicklichen Erholung des pH_i durch die Aktivität der klonierten NHE-Isoformen führen würde.

Es ist ebenfalls wichtig, dass alle verwendeten Puffer (Beladungspuffer, Waschpuffer, 10 Recoverypuffer) keine HCO_3^- -Ionen enthalten, da die Anwesenheit von Bicarbonat zur Aktivierung störender bicarbonatabhängiger pH_i -Regulationssysteme führen würde, die in der parentalen LAP-1 Zelllinie enthalten sind.

Die Mikrotiterplatten mit den angesäuerten Zellen werden dann (bis zu 20 Minuten 15 nach der Ansäuerung) zum FLIPR transferiert. Im FLIPR wird der intrazelluläre Fluoreszenzfarbstoff durch Licht mit einer Wellenlänge von 488 nm, das von einem Argon-Laser erzeugt wird, angeregt, und die Messparameter (Laserleistung, Belichtungszeit und Blende der im FLIPR eingebauten CCD-Kamera) werden so gewählt, dass das durchschnittliche Fluoreszenzsignal pro Well zwischen 30000 und 20 35000 relativen Fluoreszenzeinheiten liegt.

Die eigentliche Messung im FLIPR beginnt damit, dass Software gesteuert alle zwei Sekunden eine Aufnahme mit der CCD-Kamera gemacht wird. Nach zehn Sekunden wird die Erholung des intrazellulären pH_i durch Zugabe von 90 μl Recoverypuffer 25 (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl_2 , 1,25 mM CaCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 10 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7.4 [mit NaOH eingestellt]) mittels des im FLIPR eingebauten 96-Well-Pipettierers eingeleitet.

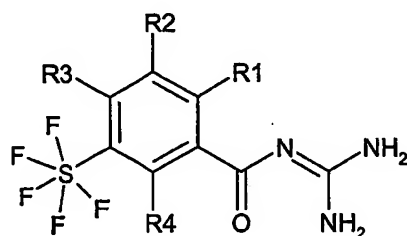
Als Positivkontrollen (100 % NHE-Aktivität) dienen Wells, denen reiner Recoverypuffer zugegeben wird, Negativkontrollen (0 % NHE-Aktivität) erhalten Waschpuffer. In allen 30 anderen Wells wird Recoverypuffer mit der zweifach konzentrierten Testsubstanz hinzugegeben. Die Messung im FLIPR endet nach 60 Messpunkten (zwei Minuten).

- Die Rohdaten werden in das Programm ActivityBase exportiert. Mit diesem Programm werden zunächst die NHE-Aktivitäten für jede getestete Substanzkonzentration und daraus die IC₅₀-Werte für die Substanzen berechnet. Da der Verlauf der pH_i-Erholung nicht während des ganzen Experiments linear ist, sondern am Ende aufgrund
- 5 abnehmender NHE-Aktivität bei höheren pH_i-Werten abfällt, ist es wichtig, für die Auswertung der Messung den Teil auszuwählen, in dem die Fluoreszenzzunahme der Positivkontrollen linear ist.

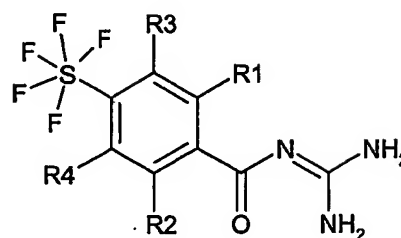
Beispiel	NHE1-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	237
2	131
3	14.5
4	220
5	12000
6	20.3

Patentansprüche

1. Pentafluorsulfanyl-benzoylguanidine der Formel I und/oder II



I



II

5

worin bedeuten

R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR₁₀R₁₁, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ oder -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

10

R₁₀ und R₁₁

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2

n, o, p, q, r und s

15

unabhängig voneinander Null oder 1;

R2 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-(CF₂)_l-CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt sein können;

20

h Null, 1 oder 2;

z Null oder 1;

k Null, 1, 2, 3 oder 4;

l Null oder 1;

oder

25

R2 -(CH₂)_t-Phenyl oder -O-Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Resten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Reihe F, Cl, Br, I,
-O_U-(CH₂)_V-CF₃, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkyl mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen und -SO₂CH₃;

5 t Null, 1, 2, 3 oder 4;
 u Null oder 1;
 v Null, 1, 2 oder 3;

oder

R2 -(CH₂)_W-Heteroaryl,

10 das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Resten
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I,
 -O_X-(CH₂)_Y-CF₃, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und Alkyl mit 1,
 2, 3 oder 4 C-Atomen, -SO₂CH₃;

 w Null, 1, 2, 3 oder 4;
15 x Null oder 1;
 y Null, 1, 2 oder 3;

R3 und R4

 unabhängig voneinander Wasserstoff oder F;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

20

2. Verbindung der Formel I und/oder II nach Anspruch 1, in denen bedeuten:

R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen, F, Cl, NR₁₀R₁₁, -O-CH₂-CF₃ oder -SO_m-(CH₂)_r-CF₃;

R₁₀ und R₁₁

25 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

r Null oder 1;

R2 Wasserstoff, F, Cl, -SO₂CH₃, -(SO_h)_Z-(CH₂)_K-CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
30 Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt sein können;

h Null, 1 oder 2;

z Null oder 1;

5 k Null, 1, 2, 3 oder 4;

oder

R2 Phenyl oder -O-Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-O_u-(CH_2)_v-CF_3$,

10 Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-SO_2CH_3$;

u Null oder 1;

v Null, 1, 2 oder 3;

oder

R2 Heteroaryl,

15 das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-O_x-(CH_2)_y-CF_3$,

Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-SO_2CH_3$;

x Null oder 1;

y Null, 1, 2 oder 3;

20 R3 und R4

unabhängig voneinander Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

3. Verbindung der Formel I und/oder II nach Anspruch 1 oder 2, in denen bedeuten:

25 R1 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, NR₁₀R₁₁, $-O-CH_2-CF_3$ oder $-SO_m-(CH_2)_r-CF_3$;

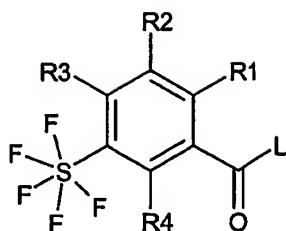
R₁₀ und R₁₁

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder $-CH_2-CF_3$;

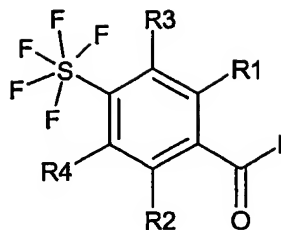
30 m Null, 1 oder 2;

r Null oder 1;

- R2 Wasserstoff, F, Cl, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{SO}_h)_z(\text{CH}_2)_k\text{CF}_3$, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen, in dem 1, 2, 3 oder 4 Wasserstoff-Atome durch Fluoratome ersetzt sein können;
- 5 h Null oder 2;
 z Null oder 1;
 k Null oder 1;
- oder
- R2 Phenyl oder -O-Phenyl,
- 10 das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{CF}_3$, Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 v Null, 1, 2 oder 3;
- oder
- 15 R2 Heteroaryl,
- das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$, Methoxy, Ethoxy, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen und $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 y Null, 1, 2 oder 3;
- 20 R3 und R4
- Wasserstoff;
- sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren
- 25 pharmazeutisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III und/oder IV,



III



IV

worin R1 bis R4 die in den Ansprüchen 1, 2 und/oder 3 angegebene Bedeutung besitzen und L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umgesetzt.

5

5. Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zu Verwendung als Medikament.

10

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekte Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionseignisse verursacht werden, zur Behandlung oder Prophylaxe von Arrhythmien, des lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens, des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls oder von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gewebe, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schockzuständen, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, der Metastasierung, der Prostata-Hypertrophie bzw. der Prostata-Hyperplasie, der Atherosklerose oder von Störungen des Fettstoffwechsels, des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen,

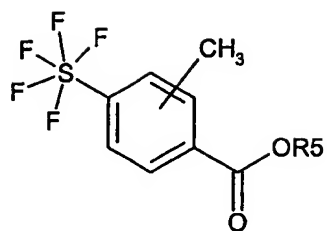
25

- Depressionen oder Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe des non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) oder diabetischer Spätschäden, von Thrombosen, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen innerer
- 5 Organe, fibrotischer Erkrankungen der Leber, fibrotischer Erkrankungen der Niere, fibrotischer Erkrankungen von Gefäßen und fibrotischer Erkrankungen des Herzens, zur Behandlung oder Prophylaxe der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen, von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose und
- 10 zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Herstellung eines gegen die Alterung gerichteten Medikaments oder zur Lebensverlängerung, zur Behandlung und Senkung der cardiotoxischen Wirkungen in der Thyreotoxikose oder zur Herstellung
- 15 eines Diagnostikums.
7. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines
- 20 Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekte Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionseignisse verursacht werden, zur Behandlung oder Prophylaxe von Arrhythmien, des lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens, des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, zur
- 25 Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls oder von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gewebe, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schockzuständen, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, der
- 30 Metastasierung, der Prostata-Hypertrophie bzw. der Prostata-Hyperplasie, der Atherosklerose oder von Störungen des Fettstoffwechsels, des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des

- Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen, Depressionen oder Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe des non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) oder diabetischer Spätschäden, von Thrombosen, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen innerer Organe, fibrotischer Erkrankungen der Leber, fibrotischer Erkrankungen der Niere, fibrotischer Erkrankungen von Gefäßen und fibrotischer Erkrankungen des Herzens, zur Behandlung oder Prophylaxe der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen, von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose und zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Herstellung eines gegen die Alterung gerichteten Medikaments oder zur Lebensverlängerung, zur Behandlung und Senkung der cardiotoxischen Wirkungen in der Thyreotoxikose oder zur Herstellung eines Diagnostikums.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach Anspruch 7 in der Kombination mit cardiotoxischen und cytotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments mit verminderten cardiotoxischen und cytotoxischen Eigenschaften.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekten Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens.
- 5
11. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe der Metastasierung.
- 10
12. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen des
- 15 Herzens, der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure.
13. Heilmittel für die humane, veterinäre und/oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1
- 20 bis 3, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
14. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
- 25 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.
15. Verbindungen der Formel V

44



mit R₅ gleich Wasserstoff oder (C₁-C₄)- Alkyl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C381/00 A61P9/06 A61P9/10 A61K31/155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 686 627 A (HOECHST AG) 13 December 1995 (1995-12-13) claims; examples 1,2 ---	1-15
A	EP 0 743 301 A (MERCK PATENT GMBH) 20 November 1996 (1996-11-20) claims; examples ---	1-15
A	EP 0 754 680 A (HOECHST AG) 22 January 1997 (1997-01-22) claims; example 1 --- -/--	1-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kiernan, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04669

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHEPPARD W A: "ARYLSULFUR PENTAFLUORIDES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 84, no. 16, 20 August 1962 (1962-08-20), pages 3064-3072, XP002073787 ISSN: 0002-7863 abstract page 3065, column 1 -----</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04669

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0686627	A	13-12-1995	DE 4417004 A1	16-11-1995
			AT 169903 T	15-09-1998
			AU 687521 B2	26-02-1998
			AU 1799995 A	23-11-1995
			CA 2149285 A1	14-11-1995
			CN 1126201 A , B	10-07-1996
			DE 59503234 D1	24-09-1998
			DK 686627 T3	25-05-1999
			EP 0686627 A2	13-12-1995
			ES 2121256 T3	16-11-1998
			FI 952290 A	14-11-1995
			HU 71800 A2	28-02-1996
			IL 113688 A	20-06-1999
			JP 7304729 A	21-11-1995
			NO 951891 A	14-11-1995
			NZ 272103 A	28-10-1996
			TW 418185 B	11-01-2001
			US 5571842 A	05-11-1996
EP 0743301	A	20-11-1996	DE 19517848 A1	21-11-1996
			AT 204856 T	15-09-2001
			AU 713743 B2	09-12-1999
			AU 5225296 A	28-11-1996
			CA 2176553 A1	17-11-1996
			CN 1143632 A , B	26-02-1997
			CZ 9601408 A3	12-02-1997
			DE 59607559 D1	04-10-2001
			DK 743301 T3	26-11-2001
			EP 0743301 A2	20-11-1996
			ES 2161936 T3	16-12-2001
			GR 3037033 T3	31-01-2002
			HU 9601305 A2	28-05-1997
			JP 8311011 A	26-11-1996
			NO 961997 A	18-11-1996
			PL 314259 A1	25-11-1996
			PT 743301 T	30-01-2002
			RU 2159230 C2	20-11-2000
			SI 743301 T1	28-02-2002
			SK 59096 A3	04-12-1996
EP 0754680	A	22-01-1997	US 5747539 A	05-05-1998
			ZA 9603870 A	21-11-1996
			DE 19526381 A1	23-01-1997
			AT 211463 T	15-01-2002
			AU 704649 B2	29-04-1999
			AU 6056396 A	23-01-1997
			BR 9603112 A	05-05-1998
			CA 2181515 A1	20-01-1997
			CN 1143076 A , B	19-02-1997
			CZ 9602120 A3	16-04-1997
			DE 59608533 D1	07-02-2002
			DK 754680 T3	15-04-2002
			EP 0754680 A1	22-01-1997
			ES 2170183 T3	01-08-2002
			HR 960343 A1	28-02-1998
			HU 9601976 A2	29-09-1997
			JP 9031045 A	04-02-1997
			NO 962999 A	20-01-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0754680	A	NZ 299015 A	22-08-1997
		PL 314278 A1	20-01-1997
		PT 754680 T	28-06-2002
		RU 2165412 C2	20-04-2001
		SI 754680 T1	30-04-2002
		SK 93896 A3	07-05-1997
		TR 970196 A2	21-03-1997
		TW 462960 B	11-11-2001
		US 6156800 A	05-12-2000
		ZA 9606106 A	03-02-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04669

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C381/00 A61P9/06 A61P9/10 A61K31/155

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 686 627 A (HOECHST AG) 13. Dezember 1995 (1995-12-13) Ansprüche; Beispiele 1,2 ----	1-15
A	EP 0 743 301 A (MERCK PATENT GMBH) 20. November 1996 (1996-11-20) Ansprüche; Beispiele ----	1-15
A	EP 0 754 680 A (HOECHST AG) 22. Januar 1997 (1997-01-22) Ansprüche; Beispiel 1 ----- -/-	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kiernan, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SHEPPARD W A: "ARYLSULFUR PENTAFLUORIDES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 84, Nr. 16, 20. August 1962 (1962-08-20), Seiten 3064-3072, XP002073787 ISSN: 0002-7863 Zusammenfassung Seite 3065, Spalte 1 -----</p>	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Ver. Aktenzeichen

PCT/EP 03/04669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0686627	A	13-12-1995	DE 4417004 A1	16-11-1995
			AT 169903 T	15-09-1998
			AU 687521 B2	26-02-1998
			AU 1799995 A	23-11-1995
			CA 2149285 A1	14-11-1995
			CN 1126201 A ,B	10-07-1996
			DE 59503234 D1	24-09-1998
			DK 686627 T3	25-05-1999
			EP 0686627 A2	13-12-1995
			ES 2121256 T3	16-11-1998
			FI 952290 A	14-11-1995
			HU 71800 A2	28-02-1996
			IL 113688 A	20-06-1999
			JP 7304729 A	21-11-1995
			NO 951891 A	14-11-1995
			NZ 272103 A	28-10-1996
			TW 418185 B	11-01-2001
			US 5571842 A	05-11-1996
EP 0743301	A	20-11-1996	DE 19517848 A1	21-11-1996
			AT 204856 T	15-09-2001
			AU 713743 B2	09-12-1999
			AU 5225296 A	28-11-1996
			CA 2176553 A1	17-11-1996
			CN 1143632 A ,B	26-02-1997
			CZ 9601408 A3	12-02-1997
			DE 59607559 D1	04-10-2001
			DK 743301 T3	26-11-2001
			EP 0743301 A2	20-11-1996
			ES 2161936 T3	16-12-2001
			GR 3037033 T3	31-01-2002
			HU 9601305 A2	28-05-1997
			JP 8311011 A	26-11-1996
			NO 961997 A	18-11-1996
			PL 314259 A1	25-11-1996
			PT 743301 T	30-01-2002
			RU 2159230 C2	20-11-2000
			SI 743301 T1	28-02-2002
			SK 59096 A3	04-12-1996
EP 0754680	A	22-01-1997	US 5747539 A	05-05-1998
			ZA 9603870 A	21-11-1996
			DE 19526381 A1	23-01-1997
			AT 211463 T	15-01-2002
			AU 704649 B2	29-04-1999
			AU 6056396 A	23-01-1997
			BR 9603112 A	05-05-1998
			CA 2181515 A1	20-01-1997
			CN 1143076 A ,B	19-02-1997
			CZ 9602120 A3	16-04-1997
			DE 59608533 D1	07-02-2002
			DK 754680 T3	15-04-2002
			EP 0754680 A1	22-01-1997
			ES 2170183 T3	01-08-2002
			HR 960343 A1	28-02-1998
			HU 9601976 A2	29-09-1997
			JP 9031045 A	04-02-1997
			NO 962999 A	20-01-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04669

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0754680 A		NZ 299015 A	22-08-1997
		PL 314278 A1	20-01-1997
		PT 754680 T	28-06-2002
		RU 2165412 C2	20-04-2001
		SI 754680 T1	30-04-2002
		SK 93896 A3	07-05-1997
		TR 970196 A2	21-03-1997
		TW 462960 B	11-11-2001
		US 6156800 A	05-12-2000
		ZA 9606106 A	03-02-1997
<hr/>			